

(19) Japan Patent Office (JP)

(12) Japanese Unexamined Patent Application Publication (A)

(11) Japanese Unexamined Patent Application Publication No.:

1-128926

(43) Publication Date: May 22, 1989

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: Reference No.

A61K 31/545 7375-4C

47/00 E-7417-4C

A61K 31/545

31:70 7431-4C

31:575 7375-4C

31:195 7330-4C

Request for Examination: No

Number of Invention: 1 (6 pages in total)

(54) Title of the Invention: PREPARATION FOR ORAL  
ADMINISTRATION

(21) Application No.: 62-287067

(22) Filing Date: November 12, 1987

(72) Inventor: UEDA; YOSHIO

1-3-5-204, Mikage Nakamachi, Higashinada-ku, Kobe-shi,  
Hyogo-ken, JAPAN

(72) Inventor: SHIMOJO; FUMIO

2-2-13, Daiwahigashi, Kawanishi-shi, Hyogo-ken, JAPAN

(72) Inventor: MIYATAKE; TOSHIKO

3-7-21-210, Hanchō, Minoh-shi, Okasa-fu, JAPAN

(72) Inventor: OZAKI; MIDORI

2-3-40, Motomachi, Higashiosaka-shi, Osaka-fu, JAPAN

(71) Applicant(s): FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

4-3, Toshomachi, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, JAPAN

(74) Agent(s): Patent Attorney AOKI TAKASHI

## SPECIFICATION

### 1. Title of the Invention

#### PREPARATION FOR ORAL ADMINISTRATION

### 2. Claims

(1) A preparation for oral administration, comprising a compound represented by general formula:

wherein R represents a carboxyl group, or a (lower) alkanoyloxy-(lower) alkoxycarbonyl group,

or a salt thereof, and one or two or more of absorption promoting agents selected from free amino acids or salts thereof, bile acids or salts thereof, and sucrose fatty acid esters.

(2) The preparation for oral administration according to claim 1, wherein the absorption promoting agent is a free amino acid or a salt thereof.

(3) The preparation for oral administration according to claim 2, wherein the free amino acid or a salt thereof is glycine,  $\gamma$ -aminobutyric acid, L-lysine or L-histidine hydrochloride.

(4) The preparation for oral administration according to claim 1, wherein the absorption promoting agent is a bile acid or a salt thereof.

(5) The preparation for oral administration according

to claim 4, wherein the bile acid or a salt thereof is sodium glycocholate, deoxycholic acid or dehydrocholic acid.

(6) The preparation for oral administration according to claim 1, wherein the absorption promoting agent is sucrose fatty acid ester.

(7) The preparation for oral administration according to claim 6, wherein the sucrose fatty acid ester is sucrose fatty acid monoester.

### 3. Detailed Description of the Invention

#### [Field for Industrial Application]

This invention is used in the field of pharmaceuticals which relates to a preparation for oral administration, and more particularly, which relates to a preparation for oral administration comprising Compound (I) represented by general formula:

wherein R represents a carboxyl group, or a (lower) alkanoyloxy-(lower) alkoxycarbonyl group,

or a salt thereof, and one or two or more absorption promoting agents selected from free amino acids or salts thereof, bile acids or salts thereof, and sucrose fatty acid esters.

#### [Related Art]

As the absorption promoting agent that can be used to

improve the oral absorption of a drug, a fatty acid having 8 to 14 carbon atoms (for example, sodium caprylate, etc.), leucic acid, N-acylamino group having a total carbon number of 9 and more, a compound represented by general formula:

wherein  $R_1$  represents an aryl group or aralkyl group which may be substituted with a group selected from a hydroxyl group, a lower alkoxy group and a lower alkyl group; and  $R_2$  represents hydrogen or a lower alkyl group,

a compound represented by general formula:

wherein  $R_3$  represents a straight chain hydrocarbon residue having 8 to 14 carbon atoms (JP-A No. 57-88126),

an herb medicine extract containing saponine component (JP-A No. 57-145816, JP-A No. 58-57400), and the like have been reported.

[Problem to be Solved by the Invention]

The Compound (I) or a salt thereof is cephalosporin antibiotics having excellent antibacterial activity, and the compound itself is useful for oral administration. However, in order to render it more effective, it is desired to further enhance the absorption at the time of oral administration thereof.

[Means for Solving the Problem]

The inventors of this invention devotedly conducted

research for the purpose of improving the oral absorption of the Compound (I), and as a result, found that a free amino acid or a salt thereof, a bile acid or a salt thereof, and a sucrose fatty acid ester exhibit a remarkably excellent effect of improving the oral absorption of the Compound (I) and a salt thereof, thus completing the present invention.

With regard to the Compound (I), a compound in which R is a (lower) alkanoyloxy-(lower) alkoxy carbonyl group is a so-called prodrug of a compound in which R is a carboxyl group, and preferred examples of the (lower) alkanoyloxy-(lower) alkoxy carbonyl group include a 1-isobutyryloxyethoxycarbonyl group, a pivaloyloxymethoxycarbonyl group, and the like.

As the salt of the Compound (I) that can be used for the present invention, salts of inorganic bases, such as alkali metal salts such as a sodium salt and a potassium salt, and alkaline earth metal salts such as a calcium salt and a magnesium salt; salts of organic bases, such as a triethylamine salt, a dicyclohexylamine salt and an arginine salt; inorganic acid addition salts such as a hydrochloric acid salt and a sulfuric acid salt; and organic acid addition salts such as a formic acid salt and a trifluoroacetic acid salt; and the like may be mentioned.

Examples of the free amino acids and salts thereof as the absorption promoting agent of the present invention,

include monoamino-monocarboxylic acids (for example, glycine, L-alanine, L-valine, L-leucine, L-isoleucine,  $\gamma$ -aminobutyric acid,  $\epsilon$ -aminocaproic acid, L-phenylalanine, etc.), oxymonoaminocarboxylic acids (for example, L-homoserine, L-tyrosine, L-threonine, etc.), monoamino-dicarboxylic acids (for example, L-aspartic acid, L-glutamic acid, etc.), diamino-monocarboxylic acids (for example, L-citrulline, L-ornithine, L-arginine, L-lysine, L-glucosamine, etc.), sulfur-containing amino acids (for example, L-cysteine, L-methionine, L-cystine, etc.), cyclic imino acids (for example, L-histidine, L-proline, L-tryptophan, etc.) and the like, and salts thereof (for example, hydrochlorides, etc.). Among them, free amino acids having 6 and under carbon atoms, and salts thereof are preferred, and glycine,  $\gamma$ -aminobutyric acid, L-lysine and L-histidine hydrochloride are particularly preferred.

Examples of the bile acids and salts thereof include cholic acid, glycocholic acid, taurocholic acid, deoxycholic acid, ursocholic acid, dehydrocholic acid, glycodeoxycholic acid, taurodeoxycholic acid, chenodeoxycholic acid, glycochenodeoxycholic acid, glycolithocholic acid, taurodehydrocholic acid and the like, and salts thereof (for example, alkali metal salts such as sodium salt), and sodium glycocholate, deoxycholic acid and dehydrocholic acid are particularly preferred.

Examples of the sucrose fatty acid esters include monoesters and diesters of sucrose fatty acids such as sucrose lauric acid, sucrose myristic acid, sucrose palmitic acid, sucrose stearic acid and sucrose oleic acid, and mixtures of two or more thereof [for example, DK ester F-160, DK ester SS (all trade names, Daiichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.)] may be mentioned, but sucrose fatty acid monoesters with high hydrophilicity are particularly preferred.

The preparation for oral administration of the present invention is prepared by mixing the Compound (I) or a salt thereof, which is the main drug, and one or two or more of absorption promoting agents selected from the above-described free amino acids or salts thereof, bile acids or salts thereof, and sucrose fatty acid esters, with a disintegrant [for example, ECG505 (trade name, Nichirin Chemical Industries, Ltd.), etc.], a lubricant (for example, magnesium stearate, etc.), and if necessary, an organic base (for example, sodium hydrogen carbonate, etc.), an excipient (for example, lactose, etc.), a binder (for example, a hydroxypropylcellulose, etc.) or the like, and tableting the mixture according to a conventional method; or by first making the mixture into slugs, pulverizing, screening, and then tableting according to a conventional method or filling in capsules. Alternatively, the above-mentioned organic base and the like are added, and a liquid preparation such



as aqueous solution or suspension is prepared by a conventional method. Also, in addition to these preparations, microgranules, granules and the like can be prepared by conventional methods.

In the preparations mentioned above, the amount of the absorption promoting agent is usually from 0.01 to 5 times, and preferably from 0.25 to 3 times, the weight of the drug, but there is no limitation, and an appropriate amount can be determined.

[Effect of the Invention]

Hereinafter, to show the effect of the present invention, representative test results will be described.

[A] Absorption and excretion test

To Wistar male rats (7 weeks old, body weight about 220 g), the aqueous solutions or suspensions obtained in Examples 1 to 8 and Reference Examples 1 to 3 that will be described later were orally administered at a dose of 20 mg/kg of 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid (syn-isomer) (hereinafter, referred to as Compound A). The urine was collected up to 24 hours after the administration, and the concentration of the Compound A in the urine was measured by high performance liquid chromatography.

The rate of urinary recovery of the Compound A was determined by the following formula.

Rate of urinary recovery (%) = [concentration in the urine (mg/ml) × amount of urine (ml)]/[amount administered (mg)] × 100

Test results

The test results are presented in the following table. The rate of urinary recovery is expressed as the average value ± standard error for the respective test results.

(1) Absorption promoting agent

Number of tested animals

Rate of urinary recovery 0-24 hours (%)

(2) Example 1

(3) Reference Example 1

(4) Glycine

γ-Aminobutyric acid

L-lysine

L-histidine hydrochloride

Sodium glycocholate

Deoxycholic acid

Dehydrocholic acid

Sucrose fatty acid ester

Sodium caprylate

Saponine

From the above test results, it can be seen that the preparations for oral administration (Examples 1 to 8) of

the present invention with added promoting agents have rates of urinary recovery of the Compound A that are two times higher, compared to preparations without any added absorption promoting agent (Reference Example 1).

Also, it can be seen that when the preparations of the present invention were compared with preparations to which conventional absorption promoting agents were added (Reference Examples 2 and 3), the rates of urinary excretion of the Compound A are higher.

#### [B] Blood concentration test

Male S.D. rats (body weight 200 to 250 g) which were fasted over night were used as the test animals, and they were divided into groups of four animals, respectively. To each rat, the preparations of the present invention obtained in Example 10, Example 12 and Example 14 that will be described later, were used as the test preparations, while the preparation obtained in Reference Example 1 was used as the control preparation. The preparations were orally administered (the amount administered was 20 mg/kg in terms of the Compound A). After the administration, blood samples were collected over time from the femoral artery, and the blood concentration of the Compound A was measured by high performance liquid chromatography.

#### Test results

The plasma concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) at each hour, the

maximum blood concentration ( $C_{\max}$ ) ( $\mu\text{g/ml}$ ) and the area under curve of the blood concentration for 3 hours ( $\text{AUC}_{0-3}$ ) ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ) are presented below. Each of the numerical values is presented as (average value  $\pm$  standard error).

(5) Plasma concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )

(6) 15 minutes

From the test results of the above, it can be seen that the preparations for oral administration of the present invention with added absorption promoting agent (Examples 10, 12 and 14) had highly improved absorption rate of the Compound A to the plasma, as compared to the preparation without any added absorption promoting agent (Reference Example 1).

Hereinafter, the present invention will be described in more detail by examples.

#### PREPARATION EXAMPLE 1

To a solution of acetaldehyde (13.9 ml) in methylene chloride (50 ml), isobutyryl bromide (25.0 g) was added dropwise in the presence of zinc chloride (160 mg) at  $-20$  to  $-5^{\circ}\text{C}$ . The reaction solution was stirred for 1.5 hours under ice cooling, then the solution was poured into ice water, and the resulting mixture was extracted with methylene chloride. The extract was washed twice with water. After adding water to the extract, sodium hydrogen carbonate was used to adjust the pH to 6.5. The organic layer was

separated and collected, dried over magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure, to obtain 1-bromo-1-isobutyryloxyethane (22.3 g) as an oily matter.

IR (film):

#### PREPARATION EXAMPLE 2

To a solution of 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid (syn-isomer) (15.0 g) in N,N-dimethylacetamide (150 ml), cesium carbonate (6.18 g) was added, and the mixture was let stand for 1.5 hours at room temperature, thus to obtain an almost transparent solution. To this solution, 1-bromo-1-isobutyryloxyethane (14.8 g) was added under ice cooling, and the reaction liquid was stirred for 1.5 hours at room temperature under ice cooling, and then for 30 minutes at room temperature. The reaction liquid was poured into water, and the mixture was extracted with ethyl acetate (1.3 L). The extract was sequentially washed with water and an aqueous solution of saturated sodium chloride. The extract was dried over magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The residue was ground using diisopropylene ether, to obtain a crude product (14,8g). This crude product was subjected silica gel chromatography, extracted with a liquid mixture of methylene chloride and acetone (2:1 v/v), to obtain purified 1-isobutyryloxyethyl

ester of 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid (syn-isomer) (6.60 g).

mp: 115-125°C (Decomposed)

#### EXAMPLE 1

To 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid (syn-isomer) (hereinafter, referred to as Compound A) (50 mg potency) and glycine (50 mg), a 0.5% aqueous solution (2.5 ml) of sodium hydrogen carbonate was added and dissolved to obtain an aqueous solution.

#### EXAMPLE 2

To Compound A (50 mg potency) and  $\gamma$ -aminobutyric acid (50 mg), a 0.5% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2.5 ml) was added and dissolved to obtain an aqueous solution.

#### EXAMPLE 3

To Compound A (50 mg potency) and L-lysine (50 mg), a 0.5% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2.5 ml) was added and dissolved to obtain an aqueous solution.

#### EXAMPLE 4

To Compound A (50 mg potency) and L-histidine hydrochloride (50 mg), a 0.5% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2.5 ml) was added and dissolved to

obtain an aqueous solution.

EXAMPLE 5

To Compound A (50 mg potency) and sodium glycocholate (50 mg), a 0.5% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2.5 ml) was added and dissolved to obtain an aqueous solution.

EXAMPLE 6

To Compound A (50 mg potency) and deoxycholic acid (50 mg), a 0.5% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2.5 ml) was added and dissolved to obtain an aqueous solution.

EXAMPLE 7

To Compound A (50 mg potency) and dehydrocholic acid (50 mg), a 0.5% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2.5 ml) was added and dissolved to obtain an aqueous solution.

EXAMPLE 8

To Compound A (100 mg potency), a 0.5% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2.5 ml) was added and dissolved, and subsequently DK ester F-160 (25 mg) was uniformly dispersed therein to obtain a suspension.

EXAMPLE 9

Compound A (10.31 g), DK ester F-160 (2.5 g), sodium hydrogen carbonate (2.5 g), ECG505 (1 g) and magnesium stearate (0.1 g) were mixed, and the mixture was tableted by

a conventional method. Then, the tablets were pulverized and screened. Particles (10 g) thus produced were taken and tableted again to obtain tablets, with each tablet having the following composition.

Compound A	103.1 mg
(content 97%)	(100 mg potency)
DK ester F-160	25 mg
Sodium hydrogen carbonate	25 mg
ECG505	10 mg
Magnesium stearate	1 mg
	164.1 mg

REFERENCE EXAMPLE 1

To Compound A (50 mg potency), a 0.5% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2.5 ml) was added and dissolved to obtain an aqueous solution.

REFERENCE EXAMPLE 2

To Compound A (20 mg potency) and 20 mg of sodium caprylate, a 0.1% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2.5 ml) was added and dissolved to obtain an aqueous solution.

REFERENCE EXAMPLE 3

To Compound A (20 mg potency) and saponine (20 mg), a 0.1% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2.5 ml) was added and dissolved to obtain an aqueous solution.

EXAMPLE 10



DK ester SS (trade name, Daiichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.) (40 mg) was dissolved in purified water (5 ml), and then pivaloyloxymethyl ester of 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid (syn-isomer) (25.8 mg) (20 mg potency in terms of Compound A) was added, to obtain a uniform suspension.

EXAMPLE 11

DK ester SS (10 mg) was dissolved in purified water (5 ml), and then pivaloyloxymethyl ester of 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid (syn-isomer) (25.8 mg) (20 mg potency in terms of Compound A) was added, to obtain a uniform suspension.

EXAMPLE 12

DK ester SS (40 mg) was dissolved in purified water (6 ml), and then 1-isobutyryloxyethyl ester of 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid (syn-isomer) (25.8 mg) (20 mg potency in terms of Compound A) was added, to obtain a uniform suspension.

EXAMPLE 13

DK ester SS (10 mg) was dissolved in purified water (5 ml), and then isobutyryloxyethyl ester of 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid (syn-isomer) (25.8 mg) (20 mg

potency in terms of Compound A) was added, to obtain a uniform suspension.

EXAMPLE 14

DK ester SS (40 mg) was dissolved in purified water (5 ml), and Compound A (20 mg potency) was added to obtain a uniform suspension.

Applicant: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Agent: Patent Attorney AOKI TAKASHI

## ⑫ 公開特許公報(A)

平1-128926

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>A 61 K 31/545  
47/00

識別記号

3 1 6  
3 2 6  
3 2 8

庁内整理番号

7375-4C  
E-7417-4C  
E-7417-4C  
E-7417-4C

④ 公開 平成1年(1989)5月22日

// (A 61 K 31/545  
31:70  
31:575  
31:195)7431-4C  
7375-4C  
7330-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑬ 発明の名称 経口投与用製剤

⑭ 特 願 昭62-287067

⑮ 出 願 昭62(1987)11月12日

⑯ 発 明 者 上 田 芳 雄 兵庫県神戸市東灘区御影中町1-3-5-204  
 ⑯ 発 明 者 下 条 文 男 兵庫県川西市大和東2-2-13  
 ⑯ 発 明 者 宮 武 利 子 大阪府箕面市半町3-7-21-210  
 ⑯ 発 明 者 尾 崎 美 登 里 大阪府東大阪市元町2-3-40  
 ⑰ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町4丁目3番地  
 ⑱ 代 理 人 弁理士 青 木 高

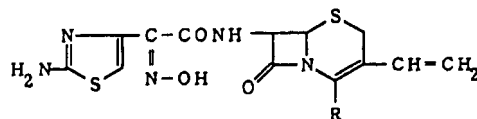
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

経口投与用製剤

## 2. 特許請求の範囲

## (1)一般式:



[式中、Rはカルボキシ基または(低級)アルカノイルオキシ(低級)アルコキシカルボニル基を意味する。]

で示される化合物またはその塩と、遊離アミノ酸またはその塩、胆汁酸またはその塩およびシヨ糖脂肪酸エステルから選ばれた吸収促進剤を1種または2種以上含有することを特徴とする経口投与用製剤。

(2) 吸収促進剤が遊離アミノ酸またはその塩である特許請求の範囲第1項に記載の経口投与用

製剤。

(3) 遊離アミノ酸またはその塩が、グリシン、7-アミノブチル酸、L-リシンまたはL-ヒスチジン塩酸塩である特許請求の範囲第2項に記載の経口投与用製剤。

(4) 吸収促進剤が、胆汁酸またはその塩である特許請求の範囲第1項に記載の経口投与用製剤。

(5) 胆汁酸またはその塩がグリココール酸ナトリウム、デオキシコール酸またはデヒドロコール酸である特許請求の範囲第4項に記載の経口投与用製剤。

(6) 吸収促進剤が、シヨ糖脂肪酸エステルである特許請求の範囲第1項に記載の経口投与用製剤。

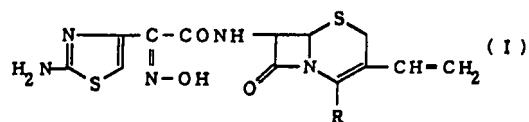
(7) シヨ糖脂肪酸エステルが、シヨ糖脂肪酸モノエステルである特許請求の範囲第6項に記載の経口投与用製剤。

## 3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

この発明は経口投与用製剤に関するものである

り、さらに詳しくは、一般式：



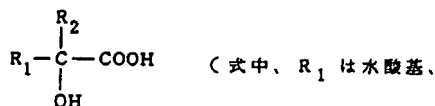
〔式中、Rはカルボキシ基または（低級）アルカノイルオキシ（低級）アルコキシカルボニル基を意味する。〕

で示される化合物（I）またはその塩と、遊離アミノ酸またはその塩、胆汁酸またはその塩およびシヨ糖脂肪酸エステルから選ばれた吸収促進剤を1種または2種以上含有する経口投与用製剤に関するものであり医薬の分野で利用される。

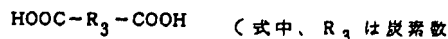
〔従来の技術〕

薬物の経口吸収性を改善するために用いられる吸収促進剤としては、炭素数8～14の脂肪酸（例えばカプリン酸ナトリウム等）、ロイシン酸、総炭素数が9以上のN-アシルアミノ酸、

一般式



低級アルコキシ基および低級アルキル基から選ばれた基で置換されていてもよいアリアル基またはアラルキル基を、R<sub>2</sub>は水素または低級アルキル基を示す）で示される化合物、一般式



8～14の鎖式炭化水素残基を示す）で示される化合物（特開昭57-88126号公報）、およびサボニン成分含有生薬抽出物（特開昭57-145816号公報、特開昭58-57400号公報）などが報告されている。



〔発明が解決しようとする問題点〕

化合物（I）またはその塩は、優れた抗菌活性を有するセファロsporin系抗生物質であり、それ自体で経口投与用抗生物質として有用なものであるが、より有効なものとするためにその経口投与時の吸収性をさらに高めることが望まれていた。

〔問題点を解決するための手段〕

この発明の発明者らは、化合物（I）の経口吸収性をさらに向上させる目的で鋭意研究した結果、遊離アミノ酸またはその塩、胆汁酸またはその塩およびシヨ糖脂肪酸エステルが、化合物（I）およびその塩の経口吸収性の改善に著しく優れた効果を発揮することを見出して、この発明を完成した。

化合物（I）において、Rが（低級）アルカノイルオキシ（低級）アルコキシカルボニル基である化合物は、Rがカルボキシ基である化合物のいわゆるプロドラッグであり、好適なく低

級）アルカノイルオキシ（低級）アルコキシカルボニル基としては、1-イソブチルオキシエトキシカルボニル基、ピバロイルオキシメトキシカルボニル基等が挙げられる。

この発明で使用される化合物（I）の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、アルギニン塩等の有機塩基との塩、塩酸塩、硫酸塩等の無機酸付加塩およびギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸付加塩等が挙げられる。

この発明の吸収促進剤である遊離アミノ酸およびその塩としては、モノアミノモノカルボン酸（例えば、グリシン、L-アラニン、L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシン、γ-アミノブチル酸、ε-アミノカプリン酸、L-フェニルアラニン等）、オキシモノアミノカルボン酸（例えばL-ホモセリン、L-チロシン、

レ-トレオニン等)、モノアミノジカルボン酸(例えばレ-アスパラギン酸、レ-グルタミン酸等)、ジアミノモノカルボン酸(例えばレ-チロリン、レ-オルニチン、レ-アルギニン、レ-リシン、レ-グルタミン等)、含硫アミノ酸(例えばレ-システイン、レ-メチオニン、レ-シスチン等)、環状イミノ酸(例えばレ-ヒスチジン、レ-プロリン、レ-トリプトファン等)などおよびそれらの塩(例えば塩酸塩等)が挙げられるが、その中でも炭素数が8以下の遊離アミノ酸およびその塩が好ましく、グリシン、 $\gamma$ -アミノブチル酸、レ-リシンおよびレ-ヒスチジン塩酸塩が特に好ましい。

胆汁酸およびその塩としては、コール酸、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、ウルソコール酸、デヒドロコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、グリコケノデオキシコール酸、グリコリトコール酸、タウロデヒドロコール酸等およびそれらの塩(例えばナト

リウム塩等のアルカリ金属塩等)が挙げられるが、グリココール酸ナトリウム、デオキシコール酸およびデヒドロコール酸が特に好ましい。

シヨ糖脂肪酸エステルとしてはシヨ糖ラウリン酸、シヨ糖ミリスチン酸、シヨ糖パルミチン酸、シヨ糖ステアリン酸、シヨ糖オレイン酸等のシヨ糖脂肪酸のモノエステルおよびジエステル、およびこれらの2種以上の混合物[例えばDKエステルF-160、DKエステルSS(共に商標、第一工業製薬株式会社製)]が挙げられるが、親水性の高いシヨ糖脂肪酸モノエステルが特に好ましい。

この発明の経口投与用製剤は、主薬である化合物(I)またはその塩と、上記遊離アミノ酸またはその塩、胆汁酸またはその塩およびシヨ糖脂肪酸エステルから選ばれた吸収促進剤の1種または2種以上に、この分野で通常用いられる崩壊剤[例えばECG505(商標、ニチリン化学株式会社製)等]、滑沢剤(例えばステアリン

酸マグネシウム等)および必要に応じて有機塩基(例えば炭酸水素ナトリウム等)、賦形剤(例えば乳糖等)、結合剤(例えばヒドロキシプロピルセルロース等)等を混合し、常法に従って打錠するかまたは一旦スラッグとし、粉碎、篩過した後常法に従って打錠するか、またはカプセルに充填する等の方法により製造するか、あるいは上記有機塩基等を添加して常法により製造される。またこれらの製剤以外にも常法により細粒剤、顆粒剤等も製造できる。

上記製剤中の、吸収促進剤の量は通常、薬物重量の0.01~5倍量、好ましくは0.25~3倍量であるが、これに限定されるものではなく、適宜定めることができる。

#### [発明の効果]

以下に、この発明の効果を示すために代表的な試験結果を挙げる。

#### [A] 吸収排泄試験

ウィスター系雄性ラット(7週齢、体重約220

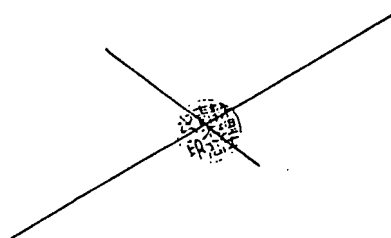
g)に、後記実施例1~8および参考例1~3で得られた水溶液または懸濁液をラット体重1kgあたり7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ピニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(以下化合物Aと略称する)が20mgとなるように経口投与し、投与後24時間までの尿を採取して、尿中の化合物Aの濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

化合物Aの尿中排泄率は次の式により求めた。

$$\text{尿中排泄率(\%)} = \frac{\text{尿中濃度(mg/ml)} \times \text{尿量(ml)}}{\text{投与量(mg)}} \times 100$$

#### 試験結果

試験結果を次表に示す。尿中排泄率はそれぞれの試験例数の平均値±標準誤差で示す。



	吸収促進剤	試験例数	尿中排泄率 0-24時間(%)
実施例 1	グリシン	4	52.8 ± 6.9
実施例 2	7-アミノノルボルネン酸	3	49.6 ± 6.0
実施例 3	L-リシン	4	48.8 ± 4.1
実施例 4	L-ヒスチジン塩酸塩	4	55.9 ± 5.5
実施例 5	グリコシル酸ナトリウム	7	51.3 ± 4.7
実施例 6	デオキシコール酸	3	47.4 ± 4.5
実施例 7	βヒドロコール酸	7	49.3 ± 4.6
実施例 8	シロ糖脂肪酸エステル	4	59.9 ± 5.0
参考例 1	——	5	25.6 ± 4.2
参考例 2	カプリン酸ナトリウム	3	39.9 ± 2.9
参考例 3	ラボニン	3	36.5 ± 1.5

上記の試験結果から、この発明の吸収促進剤を添加した経口投与用製剤(実施例1~8)では、吸収促進剤を添加しない製剤(参考例1)と比較して、化合物Aの尿中排泄率が約2倍高

くなることがわかる。

また従来の吸収促進剤を添加した製剤(参考例2および3)と比較しても化合物Aの尿中排泄率が高いことがわかる。

#### [B] 血中濃度試験

試験動物として一夜絶食したS.D.系雄性ラット(体重200~250g)を、1群4匹で用いた。各ラットに、後記実施例10、実施例12および実施例14で得られた本発明の製剤を試験製剤として、ならびに、参考例1で得られた製剤を対照製剤として、経口投与した(投与量は、化合物Aとして、20mg/kgである)。投与後、経時的に大腿動脈より血液試料を採取し、化合物Aの血漿中濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

#### 試験結果

各時間における血漿中濃度(μg/ml)、最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)(μg/ml)ならびに血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>0-3</sub>)(μg·hr/ml)を以下の表に示す。各数値は、(平均値±標準誤差)で示す。

	血漿中濃度（μg/ml）					C m a x （μg/ml）	AUC <sub>0-3</sub> （μg·hr/ml）
	15分	30分	60分	120分	180分		
実施例10	10.4	15.2	17.0	9.3	4.7	17.3	32.6
	±1.4	±1.4	±1.6	±1.6	±1.8	±1.2	±3.8
実施例12	9.5	14.1	14.7	6.3	4.8	15.4	27.3
	±0.3	±0.4	±1.4	±1.4	±1.8	±0.8	±2.9
実施例14	2.6	5.4	9.3	6.1	2.7	9.3	17.1
	±0.4	±0.7	±1.4	±2.0	±1.1	±1.4	±3.5
参考例 1	0.9	1.8	3.2	3.1	1.2	3.4	9.1
	±0.5	±0.4	±0.7	±0.8	±0.4	±0.7	±2.3

上記の試験結果から、この発明の吸収促進剤を添加した経口投与用製剤(実施例10、12および14)では、吸収促進剤を添加しない製剤(参考例1)と比較して、化合物Aの血中への吸収率が大きく改善されていることがわかる。

#### [実施例]

以下、この発明を実施例により説明する。

#### 製造例1

アセトアルデヒド(13.9ml)の塩化メチレン(50ml)中溶液に、塩化亜鉛(160mg)の存在下-20~-5℃において、イソブチリルブロマイド(25.0g)を滴下する。反応溶液を氷冷下に1.5時間攪拌した後、氷水中に注ぎ込む。混合液を塩化メチレンで抽出し、抽出液を水で2回洗浄する。抽出液に水を加えた後、炭酸水素ナトリウムを用いてpHを6.5に調整する。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮して、油状の1-ブromo-1-イソブチリルオキシエタン(22.3g)を得る。

IR(フィルム): 1970.1920.1870.1740.1460.

1440, 1380, 1360, 1350, 1330,

1230  $\text{cm}^{-1}$ 製造例 2

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(15.0g)のN,N-ジメチルアセトアミド(150ml)中溶液に、炭酸セシウム(6.18g)を加え、室温下に1.5時間攪拌して、ほぼ透明な溶液を得る。この溶液に、1-ブロモ-1-イソブチルオキシエタン(14.8g)を水冷下に加え、反応液を水冷下に1.5時間さらに室温下に30分間攪拌する。反応液を水に注ぎ込み、混液を酢酸エチル(1.3ℓ)で抽出する。抽出液を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテルを用いて粉碎して、粗精物(14.8g)を得る。この粗精物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、塩化メチレンとアセトンの混液(2:

シン異性体)(以下、化合物Aと略称する)(50mg力価)およびグリシン(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液(2.5ml)を加えて溶解し水溶液とする。

実施例 2

化合物A(50mg力価)およびア-アミノブチル酸(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液(2.5ml)を加えて溶解し水溶液とする。

実施例 3

化合物A(50mg力価)およびL-リシン(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液(2.5ml)を加えて溶解し水溶液とする。

実施例 4

化合物A(50mg力価)およびL-ヒステジン塩酸塩(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液(2.5ml)を加えて溶解し水溶液とする。

実施例 5

化合物A(50mg力価)およびグリコール酸ナトリウム(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液(2.5ml)を加えて溶解し水溶液とする。

1v/v)で溶出して、精製された7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸の1-イソブチルオキシエチルエステル(シン異性体)(6.60g)を得る。

mp: 115~125°C(分解)

IR(ヌジヨール): 3300, 1880, 1840, 1770,

1620, 1520, 1230  $\text{cm}^{-1}$ 

NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.10(6H, d, J=7Hz), 1.50(3H, d, J=5Hz), 2.3-2.8(1H, m), 3.57 and 3.95(2H, ABq, J=18Hz), 5.2~5.3(1H, m), 5.2-5.8(2H, m), 5.7-5.9(1H, m), 6.6-7.2(2H, m), 6.69(1H, s), 7.10(2H, bs), 9.52(1H, d, J=8Hz), 11.29(1H, s)

実施例 1

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(

実施例 6

化合物A(50mg力価)およびデオキシコール酸(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液(2.5ml)を加えて溶解し水溶液とする。

実施例 7

化合物A(50mg力価)およびデヒドロコール酸(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液(2.5ml)を加えて溶解し水溶液とする。

実施例 8

化合物A(100mg力価)に0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて溶解し、次いでDKエステルF-160(25mg)を均一に分散させて懸濁液とする。

実施例 9

化合物A(10.31g)、DKエステルF-160(2.5g)、炭酸水素ナトリウム(2.5g)、ECG505(1g)およびステアリン酸マグネシウム(0.1g)を混合し、常法により打錠した後、粉碎し、篩過する。このようにして製した粒(10g)をとり、再度打錠して一錠あたり以下の組成を有

する錠剤を得る。

化合物A 103.1mg  
(含量97%) (100mg力価)

DKエステルF-160	25mg
炭酸水素ナトリウム	25mg
ECG505	10mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
184.1mg	

#### 参考例1

化合物A (50mg力価) に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液(2.5ml)を加えて溶解し水溶液とする。

#### 参考例2

化合物A (20mg力価) およびカプリン酸ナトリウム20mgに、0.1%炭酸水素ナトリウム水溶液(2.5ml)を加えて溶解し水溶液とする。

#### 参考例3

化合物A (20mg力価) およびサポニン(20mg)に、

DKエステルSS (40mg) を精製水(5ml)に溶解後、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸の1-イソブチルオキシエチルエステル(シン異性体)(25.8mg)(化合物Aとして20mg力価)を添加して、均一な懸濁液とする。

#### 実施例13

DKエステルSS (10mg) を精製水(5ml)に溶解後、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸の1-イソブチルオキシエチルエステル(シン異性体)(25.8mg)(化合物Aとして20mg力価)を添加して、均一な懸濁液とする。

#### 実施例14

DKエステルSS (40mg) を精製水(5ml)に溶解後、化合物A (20mg力価) を添加して、

0.1%炭酸水素ナトリウム水溶液(2.5ml)を加えて溶解し水溶液とする。

#### 実施例10

DKエステルSS (商標、第一工業製薬株式会社製)(40mg) を精製水(5ml)に溶解後、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸のピバロイルオキシメチルエステル(シン異性体)(25.8mg)(化合物Aとして20mg力価)を添加して、均一な懸濁液とする。

#### 実施例11

DKエステルSS (10mg) を精製水(5ml)に溶解後、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸のピバロイルオキシメチルエステル(シン異性体)(25.8mg)(化合物Aとして20mg力価)を添加して、均一な懸濁液とする。

#### 実施例12

均一な懸濁液とする。

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社  
代理人 弁理士 青木 高

